

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043902 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 217/52**,
213/06, 221/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012312

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2003 (05.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 52 872.1 12. November 2002 (12.11.2002) DE
102 53 323.7 14. November 2002 (14.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SUNDERMANN,
Bernd** [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen
(DE). **SCHICK, Hans** [DE/DE]; Prenzlauer Allee 32,
10405 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-HYDROXYMETHYL-1-ARYL-CYCLOHEXYLAMINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 4-HYDROXYMETHYL-1-ARYL-CYCLOHEXYLAMIN-DERIVATIVE

(57) Abstract: The invention concerns 4-hydroxymethyl-1-aryl-cyclohexylamine derivatives, methods for producing same, medicines containing said compounds and the use of 4-hydroxymethyl-1-aryl-cyclohexylamine derivatives for producing medicines which are useful, for example for treating pain.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln, z.B. zur Behandlung von Schmerz.



WO 2004/043902 A1

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen GRA 3094)

4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate

5

Die vorliegende Erfindung betrifft 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung, Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen und die Verwendung von 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Das Heptadekapeptid Nociceptin ist ein endogener Ligand des ORL1(Opioid-Receptor-Like)-Rezeptors (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535), der zu der Familie der Opioid Rezeptoren gehört und in vielen Regionen des Gehirns und des Rückenmarks zu finden ist und eine hohe Affinität für den ORL1-Rezeptor aufweist.

15

Der ORL1-Rezeptor ist homolog zu den μ , κ und δ Opioid-Rezeptoren und die Aminosäuresequenz des Nociceptin-Peptids weist eine starke Ähnlichkeit mit denen der bekannten Opioidpeptide auf. Die durch das Nociceptin induzierte Aktivierung des Rezeptors führt über die Kopplung mit $G_{i/o}$ -Proteinen zu einer Inhibierung der Adenylatcyclase (Meunier et al., Nature 377, 1995, S. 532-535).

20

Das Nociceptin-Peptid zeigt nach intercerebroventricularer Applikation eine pronociceptive und hyperalgetische Aktivität in verschiedenen Tiermodellen (Rein-scheid et al., Science 270, 1995, S. 792-794). Diese Befunde können als Hemmung der stressinduzierten Analgesie erklärt werden (Mogil et al., Neuroscience 75, 1996, S. 333-337). In diesem Zusammenhang konnte auch eine anxiolytische Aktivität des Nociceptin nachgewiesen werden (Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

25

30

Auf der anderen Seite konnte in verschiedenen Tiermodellen, insbesondere nach intrathekaler Applikation, auch ein antinociceptiver Effekt von Nociceptin gezeigt werden. Nociceptin wirkt antinociceptiv in verschiedenen Schmerzmodellen, beispielsweise im Tail Flick-Test in der Maus (King et al., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116. In Modellen für neuropathische Schmerzen konnte ebenfalls eine antinociceptive Wirkung von Nociceptin nachgewiesen, die insofern besonders

interessant ist, als dass die Wirksamkeit von Nociceptin nach Axotomie von Spinalnerven zunimmt. Dies steht im Gegensatz zu den klassischen Opioiden, deren Wirksamkeit unter diesen Bedingungen abnimmt (Abdulla und Smith, J. Neurosci., 18, 1998, S. 9685-9694).

5

Der ORL1-Rezeptor ist außerdem noch an der Regulation weiterer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse beteiligt. Hierzu gehören unter anderem Lernen und Gedächtnisbildung (Manabe et al., Nature, 394, 1997, S. 577-581), Hörvermögen (Nishi et al., EMBO J., 16, 1997, S. 1858-1864) sowie zahlreiche weitere Prozesse. In einem Übersichtsartikel von Calo et al. (Br.J. Pharmacol., 129, 2000, 1261 – 1283) wird ein Überblick über die Indikationen oder biologischen Vorgänge gegeben, in denen der ORL1-Rezeptor eine Rolle spielt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit spielen könnte. Genannt werden u.a.: Analgesie, Stimulation und Regulation der Nahrungsaufnahme, Einfluß auf μ -Agonisten wie Morphin, Behandlung von Entzugserscheinungen, Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden, Anxiolyse, Modulation der Bewegungsaktivität, Gedächtnis-Störungen, Epilepsie; Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung, insbesondere von Glutamat, Serotonin und Dopamin, und damit neurodegenerative Erkrankungen; Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, Auslösung einer Erektion, Diurese, Antinatriurese, Elektrolyt-Haushalt, arterieller Blutdruck, Wasserspeicher-

15 Krankheiten, intestinale Motilität (Diarrhoe), relaxierende Effekte auf die Atemwege, Mikturations Reflex (Harninkontinenz). Weiter wird die Verwendung von Agonisten und Antagonisten als Anoretika, Analgetika (auch in Coadministration mit Opioiden) oder Nootropika diskutiert.

25

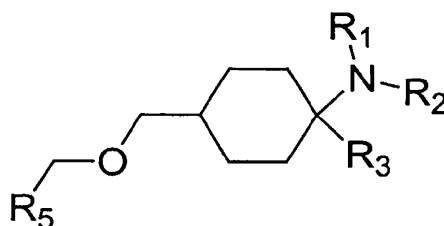
Entsprechend vielfältig sind die Anwendungsmöglichkeiten von Verbindungen, die an den ORL1-Rezeptor binden und diesen aktivieren oder inhibieren. Neben diesem spielen gerade im Bereich der Schmerztherapie, aber auch bei anderen der genannten Indikationen, Opioidrezeptoren wie der μ -Rezeptor und andere Subtypen eine große Rolle. Entsprechend ist es günstig, wenn die Verbindung auch Wirkung

30 an diesen Opioidrezeptoren zeigen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, die auf das Nociceptin/ORL1-Rezeptor-System wirken und damit für Arzneimittel

insbesondere zur Behandlung der verschiedenen mit diesem System nach dem Stand der Technik in Verbindung stehenden Krankheiten bzw. zum Einsatz in den dort genannten Indikationen geeignet sind.

- 5 Gegenstand der Erfindung sind daher 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenen Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen,

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

wobei R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenen Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R^3 für C_{1-8} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-4} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

R^5 für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, steht

wobei R^{12} C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;

in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

Alle diese erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen eine gute Bindung an den ORL1-Rezeptor, aber auch an andere Opiatrezeptoren.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl- bzw. Cykloalkyl-Resten gesättigte und ungesättigte (aber nicht aromatische), verzweigte, unverzweigte und cyclische Kohlenwasserstoffe, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können. Dabei steht C_{1-2} -Alkyl für C1- oder C2-Alkyl, C_{1-3} -Alkyl für C1-, C2- oder C3-Alkyl, C_{1-4} -Alkyl für C1-, C2-, C3- oder C4-Alkyl, C_{1-5} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4- oder C5-Alkyl, C_{1-6} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5- oder C6-Alkyl, C_{1-7} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Alkyl, C_{1-8} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Alkyl, C_{1-10} -Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9- oder C10-

Alkyl und C₁₋₁₈-Alkyl für C1-, C2-, C3-, C4-, C5-, C6-, C7-, C8-, C9-, C10-, C11-, C12-, C13-, C14-, C15-, C16-, C17- oder C18-Alkyl. Weiter steht C₃₋₄-Cycloalkyl für C3- oder C4-Cycloalkyl, C₃₋₅-Cycloalkyl für C3-, C4- oder C5-Cycloalkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₃₋₇-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl für C3-, C4-, C5-, C6-, C7- oder C8-Cycloalkyl, C₄₋₅-Cycloalkyl für C4- oder C5-Cycloalkyl, C₄₋₆-Cycloalkyl für C4-, C5- oder C6-Cycloalkyl, C₄₋₇-Cycloalkyl für C4-, C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl, C₅₋₆-Cycloalkyl für C5- oder C6-Cycloalkyl und C₅₋₇-Cycloalkyl für C5-, C6- oder C7-Cycloalkyl. In Bezug auf Cycloalkyl umfaßt der Begriff auch gesättigte Cycloalkyle, in denen ein oder 2 Kohlenstoffatome durch ein Heteroatom, S, N oder O ersetzt sind. Unter den Begriff Cycloalkyl fallen aber insbesondere auch ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, ungesättigte Cycloalkyle ohne Heteroatom im Ring, solange das Cycloalkyl kein aromatisches System darstellt. Vorzugsweise sind die Alkyl- bzw. Cycloalkyl-Reste Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, Cyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, aber auch Adamantyl, CHF₂, CF₃ oder CH₂OH sowie Pyrazolinon, Oxopyrazolinon, [1,4]Dioxan oder Dioxolan.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl – solange dies nicht ausdrücklich anders definiert ist - unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution mindestens eines (gegebenenfalls auch mehrerer) Wasserstoffreste(s) durch F, Cl, Br, I, NH₂, SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ bzw. „substituiert“ bei mehrfacher Substitution zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. Besonders bevorzugte Substituenten sind hier F, Cl und OH. In Bezug auf Cycloalkyl kann der Wasserstoffrest auch durch OC₁₋₃-Alkyl oder C₁₋₃-Alkyl (jeweils ein- oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert), insbesondere Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, CF₃, Methoxy oder Ethoxy, ersetzt sein.

Unter dem Begriff $(CH_2)_{3-6}$ ist $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, unter $(CH_2)_{1-4}$ ist $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, unter $(CH_2)_{4-5}$ ist $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ und $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ zu verstehen, etc.

5

Unter einem Aryl-Rest werden Ringsysteme mit mindestens einem aromatischen Ring aber ohne Heteroatome in auch nur einem der Ringe verstanden. Beispiele sind Phenyl-, Naphthyl-, Fluoranthenyl-, Fluorenyl-, Tetralinyl- oder Indanyl, insbesondere 9H-Fluorenyl- oder Anthracenyl-Reste, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert sein können.

0

Unter einem Heteroaryl-Rest werden heterocyclische Ringsysteme mit mindestens einem ungesättigten Ring verstanden, die ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und/oder Schwefel enthalten und auch einfach oder mehrfach substituiert sein können. Beispielfhaft seien aus der Gruppe der Hetero-aryle Furan, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Chinolin, Isochinolin, Phthalazin, Benzo[1,2,5]thiadiazol, Benzothiazol, Indol, Benzotriazol, Benzodioxolan, Benzodioxan, Carbazol, Indol und Chinazolin aufgeführt.

5

10

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Aryl und Heteroaryl unter substituiert die Substitution des Aryls oder Heteroaryls mit R^{22} , OR^{22} einem Halogen, vorzugsweise F und/oder Cl, einem CF_3 , einem CN, einem NO_2 , einem $NR^{23}R^{24}$, einem C_{1-6} -Alkyl (gesättigt), einem C_{1-6} -Alkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkoxy, einem C_{3-8} -Cycloalkyl oder einem C_{2-6} -Alkylen.

15

Dabei steht der Rest R^{22} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl- oder Heteroaryl- oder für einen über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, oder einen über eine C_{1-3} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

10

die Reste R^{23} und R^{24} , gleich oder verschieden, für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, einen Heteroaryl- oder einen über C_{1-3} -

Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest bedeuten, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen,

- 5 oder die Reste R^{23} und R^{24} bedeuten zusammen $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{25}\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$, und

- der Rest R^{25} für H, einen C_{1-10} -Alkyl-, vorzugsweise einen C_{1-6} -Alkyl-, einen Aryl-, oder Heteroaryl- Rest oder für einen über C_{1-3} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt,
10 gebundenen Aryl- oder Heteroaryl-Rest, wobei diese Aryl und Heteroarylreste nicht selbst mit Aryl- oder Heteroaryl-Resten substituiert sein dürfen.

- Unter dem Begriff Salz ist jegliche Form des erfindungsgemäßen Wirkstoffes zu verstehen, in dem dieser eine ionische Form annimmt bzw. geladen ist und mit
15 einem Gegenion (einem Kation oder Anion) gekoppelt ist bzw. sich in Lösung befindet. Darunter sind auch Komplexe des Wirkstoffes mit anderen Molekülen und Ionen zu verstehen, insbesondere Komplexe, die über ionische Wechselwirkungen komplexiert sind. Insbesondere versteht man darunter (und dies ist auch eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung) physiologisch verträgliche Salze,
20 insbesondere physiologisch verträgliche Salze mit Kationen oder Basen und physiologisch verträgliche Salze mit Anionen oder Säuren oder auch ein mit einer physiologisch verträglichen Säure oder einem physiologisch verträglichen Kation gebildetes Salz.

- 25 Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Anionen oder Säuren versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen – meist, beispielsweise am Stickstoff, protoniert – als Kation mit mindestens einem Anion, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Insbesondere
30 versteht man darunter im Sinne dieser Erfindung das mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildete Salz, nämlich Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier – verträglich sind. Beispiele für physiologisch verträgliche Salze bestimmter Säuren sind Salze der: Salzsäure,

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1^b6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid-Salz und das Citrat-Salz.

Unter dem Begriff des mit einer physiologisch verträglichen Säure gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt ist das Hydrochlorid und das Citrat. Beispiele für physiologisch verträgliche Säuren sind: Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glutaminsäure, 1,1-Dioxo-1,2-dihydro-1^b6-benzo[d]isothiazol-3-on (Saccharinsäure), Monomethylsebacinsäure, 5-Oxo-prolin, Hexan-1-sulfonsäure, Nicotinsäure, 2-, 3- oder 4-Aminobenzoessäure, 2,4,6-Trimethyl-benzoessäure, α-Liponsäure, Acetylglycin, Acetylsalicylsäure, Hippursäure und/oder Asparaginsäure.

Unter dem Begriff des physiologisch verträglichen Salzes mit Kationen oder Basen versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen - meist einer (deprotonierten) Säure - als Anion mit mindestens einem, vorzugsweise anorganischen, Kation, die physiologisch - insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier - verträglich sind. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle aber auch mit NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-) Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

Unter dem Begriff des mit einem physiologisch verträglichen Kation gebildeten Salzes versteht man im Sinne dieser Erfindung Salze mindestens einer der jeweiligen Verbindungen als Anion mit mindestens einem anorganischen Kation, das

physiologisch – insbesondere bei Anwendung im Menschen und/oder Säugetier –
verträglich ist. Besonders bevorzugt sind die Salze der Alkali- und Erdalkalimetalle
aber auch NH_4^+ , insbesondere aber (Mono-) oder (Di-) Natrium-, (Mono-) oder (Di-)
Kalium-, Magnesium- oder Calcium-Salze.

5 Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-
Derivate, worin

10 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder
ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und
15 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ oder $(\text{CH}_2)_{3-6}$ bedeuten,

wobei R^6 H; C_{1-8} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder
unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert,
bedeutet,

20 vorzugsweise

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder
ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach
substituiert oder unsubstituiert, stehen; wobei R^1 und R^2 nicht beide H
25 sein dürfen,

oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_{4-5}$
bedeuten.

30 Besonders bevorzugt sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate,
worin

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Methyl oder Ethyl stehen oder die
Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(\text{CH}_2)_5$ bedeuten.

oder R^1 und R^2 unabhängig voneinander für CH_3 oder H stehen, wobei R^1 und R^2 nicht gleichzeitig H bedeuten.

Bevorzugt im Sinne dieser Erfindung sind auch 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, worin

R^3 für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

vorzugsweise

R^3 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenen C_{5-6} -Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

R^3 Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, worin R^3 für Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl oder Benzyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, steht, ganz besonders bevorzugt für Phenyl.

5 Weiterhin bevorzugt sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, worin

R^5 für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

10 vorzugsweise

R^5 Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

25 R^5 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

30 Ganz besonders bevorzugt ist R^5 ausgewählt ist aus Phenyl oder Indolyl, jeweils unsubstituiert, ein- oder mehrfach substituiert, wobei unsubstituiertes Phenyl oder Indolyl oder einfach mit Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor oder CF_3 in para-Stellung substituiertes Phenyl oder mit mit Methyl, Methoxy, Chlor, Fluor oder CF_3 in 5-Position substituiertes Indolyl erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sind.

Außerdem bevorzugt sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, worin

R^5 für $-\text{CH}_2R^{12}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^{12}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2R^{12}$ steht

vorzugsweise

$R^5 - \text{CH}_2R^{12}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2R^{12}$ bedeutet

insbesondere

$R^5 - \text{CH}_2R^{12}$ bedeutet,

wobei

R^{12} für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

vorzugsweise

R^{12} Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

R^{12} für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl,

Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate aus der Gruppe
(4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
(4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer
10 [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer
[4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer,
15 gegebenenfalls auch in Form ihrer Mischungen.

Die erfindungsgemäßen Substanzen wirken beispielsweise auf den im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen relevanten ORL1-Rezeptor, sodass sie sich als pharmazeutischer Wirkstoff in einem Arzneimittel eignen. Ein
20 weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher Arzneimittel enthaltend wenigstens ein 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivat.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel enthalten neben mindestens einem erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivat gegebenenfalls
25 geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe, so auch Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel und können als flüssige Arzneiformen in Form von Injektionslösungen, Tropfen oder Säfte, als halbfeste Arzneiformen in Form von Granulaten, Tabletten, Pellets, Patches, Kapseln, Pflaster oder Aerosolen verabreicht werden. Die Auswahl der Hilfsstoffe
30 etc. sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, peroral, parenteral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal, rektal oder örtlich, zum Beispiel auf die Haut, die Schleimhäute oder in die Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten,

Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation
Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie
Sprays. Erfindungsgemäße 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate in
einem Depot, in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz
5 von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete perkutane Applika-
tionszubereitungen. Oral oder perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die
erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate verzögert
freisetzen. Prinzipiell können den erfindungsgemäßen Arzneimitteln andere dem
Fachmann bekannte weitere Wirkstoffe zugesetzt werden.

10 Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom
Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad
der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,005 bis 1000 mg/kg, bevorzugt 0,05 bis
5 mg/kg wenigstens eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-
15 Cyclohexylamin-Derivats appliziert.

Für alle vorstehenden Formen der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann es
vorteilhaft sein, wenn das Arzneimittel neben wenigstens einem 4-Hydroxymethyl-1-
Aryl-Cyclohexylamin-Derivat noch einen weiteren Wirkstoff, insbesondere ein Opioid,
20 vorzugsweise ein starkes Opioid, insbesondere Morphin, oder ein Anästhetikum,
vorzugsweise Hexobarbital oder Halothan, enthält.

In einer bevorzugten Form des Arzneimittel liegt ein enthaltenes erfindungsgemäßes
4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivat als reines Diastereomer und/oder
25 Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der
Diastereomere und/oder Enantiomere vor.

Wie in der Einleitung am Stand der Technik abzulesen, wurde der ORL1-Rezeptor
insbesondere im Schmerzgeschehen identifiziert. Entsprechend können
30 erfindungsgemäße 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate zur Herstellung
eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem,
neuropathischem oder chronischem Schmerz, verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

5

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer

0 Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamentenmißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter

5 Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der

10 Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.

15

Dabei kann es in einer der vorstehenden Verwendungen bevorzugt sein, wenn ein verwendetes 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivat als reines Diastereomer und/oder Enantiomer, als Razemat oder als nicht-äquimolare oder äquimolare Mischung der Diastereomere und/oder Enantiomere vorliegt.

20

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung, insbesondere in einer der vorgenannten Indikationen, eines nichthumanen Säugetieres oder Menschen, das oder der eine Behandlung von Schmerzen, insbesondere chronischer Schmerzen, benötigt, durch Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats, oder eines erfindungsgemäßen Arzneimittels.

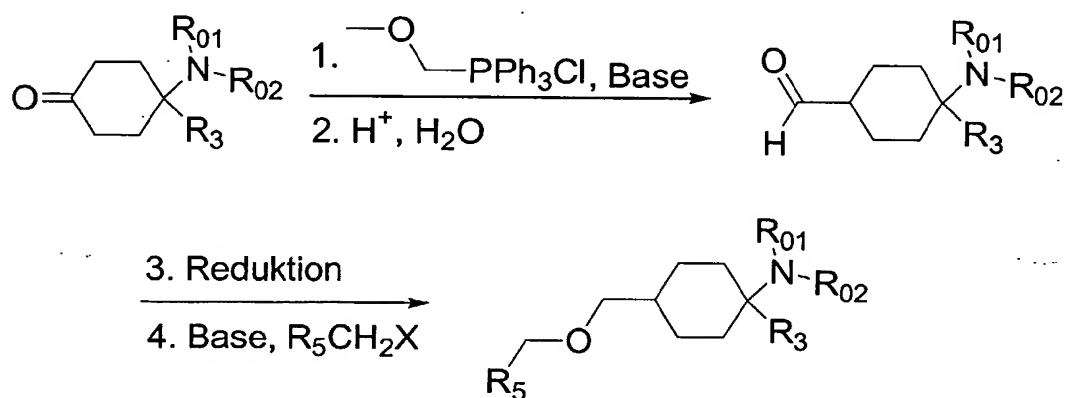
Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate wie in der folgenden Beschreibung und Beispielen ausgeführt. Insbesondere geeignet sind dabei die beiden im folgenden als Verfahren I und Verfahren II genannten Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats ausgehend von geeignet substituierten 4-Aminocyclohexanonon mit folgenden Schritten ,

wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^5 die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I angegebene Bedeutung haben,

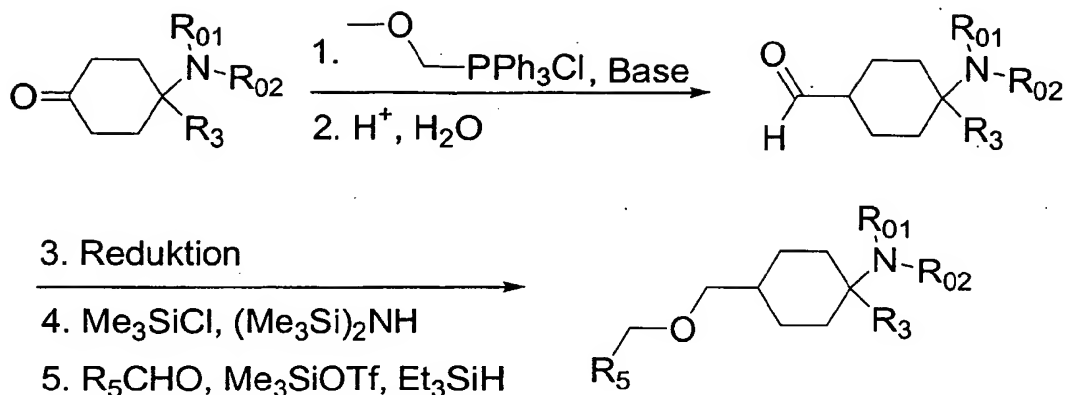
und

R^{01} und R^{02} unabhängig voneinander für eine Schutzgruppe stehen oder die für erfindungsgemäße Verbindungen gemäß Formel I für R^1 und R^2 angegebene Bedeutung haben:

Verfahren I:



Verfahren II:



In beiden Verfahren werden 4-Aminocyclohexanon-Derivate mit Methoxytriphosponiumchlorid und einer Base, beispielsweise Natriumhydrid, und anschließend mit wäßriger Säure, beispielsweise HCl, zu den entsprechenden Aldehyden umgesetzt.

In Verfahren I werden 4-Aminocyclohexancarbaldehyd-Derivate mit einem Reduktionsmittel, beispielsweise einem Hydrid wie Natrium- oder Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithium-tri-(sec.-butyl)borhydrid (L-Selectride®) oder Lithiumaluminiumhydrid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lewis-Säuren, beispielsweise ZnCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ oder CoCl_2 , oder durch katalytische Hydrierung an Edelmetallen, beispielsweise Palladium oder Platin, mit Wasserstoff reduziert und darauf folgend in Gegenwart von Base, beispielsweise Kalium-tert-butanolat, Lithium- oder Natriumhydrid, Kalium- oder Natriumhydroxid, Butyllithium oder anderen basischen Organometallverbindungen wie Grignardreagenzien, beispielsweise Ethylmagnesiumchlorid oder -bromid, mit einem Alkylierungsmittel



zu den erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten umgesetzt.

In Verfahren II werden 4-Aminocyclohexancarbaldehyd-Derivate durch Zugabe eines Reduktionsmittels, beispielsweise einem Hydrid wie Natrium- oder Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxyborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid,

Lithium-tri-(sec.-butyl)borhydrid (L-Selectride®) oder Lithiumaluminiumhydrid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Lewis-Säuren, beispielsweise ZnCl_2 , $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ oder CoCl_2 , oder durch katalytische Hydrierung an Edelmetallen, beispielsweise Palladium oder Platin, mit Wasserstoff zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, und die Alkohole darauf folgend mit Trimethylchlorsilan, Hexamethyldisilazan sowie anschließend einem Aldehyd R^5CHO unter Zugabe von Trimethylsilyltriflat und Triethylsilan zu den erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten umgesetzt.

Die Herstellung geeigneter 4-Aminocyclohexanone ist aus der Literatur bekannt (Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; WO 0290317).

Die Isolierung der erfindungsgemäßen Verbindungen durch Säulenchromatographie mit Kieselgel als stationärer Phase und Ethylacetat, Methanol, aus Ethylacetat und Methanol oder Gemischen aus Ethylacetat und Diethylether als Laufmittel führt zu einer Auftrennung der unterschiedlich polaren Diastereoisomeren. Diese wurden aufgrund ihrer Laufzeit bei der Trennung als "unpolarstes Diastereoisomer" (kürzeste Laufzeit) bis "polarstes Diastereoisomer" (längste Laufzeit) charakterisiert.

Im folgenden wird die Erfindung weiter durch Beispiele erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

Die Ausbeuten der hergestellten Verbindungen sind nicht optimiert.

Alle Temperaturen sind unkorrigiert.

Die Angabe „Ether“ bedeutet Diethylether, „EE“ Ethylacetat, „DCM“ Dichlormethan, „DMF“ Dimethylformamid, „DMSO“ Dimethylsulfoxid und „THF“ Tetrahydrofuran. Die Angabe „Äquivalente“ bedeutet Stoffmengenäquivalente, „Smp.“ Schmelzpunkt bzw. Schmelzbereich, „Zers.“ Zersetzung, „RT“ Raumtemperatur, „abs.“ absolut (wasserfrei), „rac.“ racemisch, „konz.“ konzentriert, „min“ Minuten, „h“ Stunden, „d“ Tage, „Vol.“ Volumenprozent, „m%“ Massenprozent und „M“ ist eine Konzentrationsangabe in mol/l.

Als stationäre Phase für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (0.040 - 0.063 mm) der Firma E. Merck, Darmstadt, eingesetzt.

- 5 Die dünnenschicht-chromatographischen Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

Die Mischungsverhältnisse von Laufmitteln für chromatographische Untersuchungen sind stets in Volumen/Volumen angegeben.

10.

Beispiel 1: (4-Benzoyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer

- 15 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd – Methode A:

Unter Argon wurde Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (6,3 g, 18,4 mmol) in DMF (25 ml) gelöst und Natriumhydrid (60 massenprozentig in Mineralöl, 737 mg, 18,4 mmol) zugegeben. 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (2,0 g, 9,2 mmol), gelöst in 25 ml DMF, wurde in 30 min zugetropft und die Suspension 3 d bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Suspension langsam in eine mit Eiswasser gekühlte 2M HCl (50 ml) gegossen, bei RT 2 h gerührt und anschließend mit Diethylether (5 × 25 ml) und EE (6 × 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde dann mit 1M NaOH auf pH 10–11 gebracht und mit EE (5 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand war 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd (2,0 g braunes Öl) im Diastereoisomerenverhältnis 55 : 45 (¹H-NMR).

- 25 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd – Methode B:

Methoxymethyltriphenylphosphoniumchlorid (2,7 g, 8 mmol) wurde in abs. DMSO (5 ml) und THF (10 ml) unter Argon gelöst und auf < 0 °C abgekühlt. Kalium-tert-butanolat (900 mg, 8 mmol), gelöst in THF (10 ml), wurde zugetropft und 15 min bei 0 °C nachgerührt. Nach Erwärmung auf RT wurde in THF (6 ml) gelöstes 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexanon (870 mg, 4 mmol) zugetropft und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch unter Eiswasserkühlung mit

Wasser (5 ml) und 5,5M HCl (15 ml) versetzt und gerührt. Nach 1h wurde bei RT mit Ether (10 × 20 ml) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5M NaOH auf pH 10 gebracht und mit EE (5 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Es wurde ein 32 : 68-Gemisch der Diastereoisomeren von 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd erhalten (850 mg braunes Öl).

4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd – Methode C:

In reinem abs. THF wurde analog Methode B bei analoger Ansatzgröße, Durchführung und Ausbeute ein Diastereoisomerenverhältnis von 60 : 40 erzielt.

(4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)methanol:

4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexancarbaldehyd (2,35 g, 10,2 mmol) wurde in einer Mischung aus 1M NaOH (10,2 ml) und Ethanol/Wasser (2 : 1, 60 ml) unter Argon Schutzgas 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde tropfenweise eine Lösung von Natriumborhydrid (769 mg, 20,3 mmol) in Wasser (40 ml) bei RT innerhalb 60 min zugegeben und 2 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Ethanol im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit EE (6 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung (2 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand (2,2 g braunes Öl) war ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren von (4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)methanole.

(4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer:

4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexyl)methanol (1,8 g, 7,7 mmol) wurde in abs. DMSO (10 ml) vorgelegt und eine Lösung von Kalium-tert-butanolat (1,73 g, 15,4 mmol) in DMSO (20 ml) innerhalb 15 min zugetropft. Es wurde auf 50 °C erwärmt und 30 min gerührt, bevor Benzylchlorid (1,46 g, 11,6 mmol) in DMSO (10 ml) innerhalb 15 min zugetropft wurden. Nach Rühren über Nacht bei 50 °C wurde Wasser (20 ml) zugegeben und mit Ether (3 × 30 ml) gefolgt von DCM (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand (2,85 g) wurde mit EE (30 ml) zum Rückfluß erhitzt, heiß filtriert und das Filtrat über Nacht bei 4 °C aufbewahrt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und getrocknet (960 mg

eines Gemisches der diastereoisomeren Zielprodukte), die Mutterlauge zur Trockne eingeeengt und der erhaltene Rückstand (1,37 g) mit Ether unter steigendem Zusatz von Methanol an Kieselgel chromatographiert. Es wurden 308 mg des unpolareren Diastereoisomers von (4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin erhalten, die in 2-Butanon (2 ml) gelöst wurden. Durch Zugabe von Chlortrimethylsilan (129 µl) und Wasser (9 µl) wurde ein öliges Rückstand erhalten, der nach Trocknung 258 mg des korrespondierenden Hydrochlorids ergab.

Beispiel 2: (4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer

Wie für Beispiel 1 beschrieben wurden auch 278 mg des polareren Diastereoisomers von (4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin erhalten, die in analoger Weise in 305 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt wurden.

Beispiel 3: [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer

Wie für Beispiel 1 beschrieben wurde auch 4-Fluorbenzylchlorid (1,67 g, 11,6 mmol) mit 4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexylmethanol (1,8 g, 7,7 mmol) und Kalium-tert-butanolat (1,73 g, 15,4 mmol) umgesetzt. Nach chromatographischer Reinigung des Rohprodukts (2,78 g) wurden 480 mg des unpolareren Diastereoisomers von [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin erhalten, die in analoger Weise in 348 mg des korrespondierenden Hydrochlorids überführt wurden.

Beispiel 4: [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer

4-Dimethylamino-4-phenylcyclohexylmethanol (2,2 g, 9,4 mmol) wurde in abs. THF (25 ml) gelöst und bei RT mit Hexamethyldisilazan (10,3 ml, 49,8 mmol) und Chlortrimethylsilan (2,35 ml, 25,1 mmol) versetzt. Nach 18 h bei RT wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Ether (35 ml) aufgenommen und mit 1,1M NaHCO₃-Lösung (2 × 5 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde mit Ether auf 50 ml verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das

erhaltene Dimethyl-(1-phenyl-4-trimethylsilanyloxymethylcyclohexyl)amin (2,4 g braunes Öl) wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Unter Argon wurde 4-Fluorbenzaldehyd (149 mg, 1,2 mmol) und Dimethyl-(1-phenyl-4-trimethylsilanyloxymethylcyclohexyl)amin (306 mg, 1 mmol) in abs. DCM (20 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Trimethylsilyltriflat (387 µl, 2 mmol) wurde bei 0 °C zugetropft und 60 min bei dieser Temperatur gerührt, bevor Triethylsilan (319 µl, 2 mmol) bei 0 °C zugetropft wurde. Unter langsamer Erwärmung auf RT wurde das Gemisch über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wurde DCM (10 ml) zugegeben, mit 1M NaOH (5 ml) versetzt und 15 min kräftig gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 1M NaOH (2 × 2 ml) und mit Wasser (1 × 2 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt [40 g Kieselgel 60; Eluent: 600 ml EE/MeOH (1 : 1) und 600 ml MeOH/konz. NH₃ (400 : 1)]. Es wurden die beiden Diastereoisomere von [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin isoliert (17 mg unpolareres Diastereoisomer (gelbes Öl) und 106 mg polareres Diastereoisomer (gelbes Öl). 75 mg des polareren Diastereoisomers wurden in 2-Butanon (2 ml) unter Erwärmen gelöst, bei RT wurde Chlortrimethylsilan (83,4 µl) zugetropft und 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde vollständig abdestilliert und der Rückstand mit trockenem Ether überschichtet und mechanisch von der Kolbenwand gelöst. Der so erhaltene Feststoff wurde abgesaugt, mit Ether (4 × 2 ml) gewaschen und getrocknet. Es wurden 79 mg des Hydrochlorids des polareren Diastereoisomers von [4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin erhalten (grauweißer Feststoff, Smp. 176–181 °C).

Untersuchungen zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen:

Die in den folgenden Assays und Modellen erhobenen Daten sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Messung der ORL1-Bindung

Die Cyclohexan-Derivate der allgemeinen Formel I wurden in einem Rezeptor-bindungsassay mit ³H-Nociceptin/Orphanin FQ mit Membranen von rekombinanten CHO-ORL1 Zellen untersucht. Dieses Testsystem wurde gemäß der von Ardati et al.

(Mol. Pharmacol., 51, 1997, S. 816-824) vorgestellten Methode durchgeführt. Die Konzentration von ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ betrug bei diesen Versuchen 0.5 nM. Die Bindungsassays wurden mit je 20 μg Membranprotein je 200 μl Ansatz in 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM MgCl_2 und 1 mM EDTA durchgeführt. Die Bindung an den ORL1-Rezeptor wurde unter Verwendung von je 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), durch einstündige Inkubation des Ansatzes bei RT und anschliessende Messung im Szintillationscounter Trilux (Wallac, Finnland), bestimmt. Die Affinität wird in Tabelle 1 als nanomolarer K_i -Wert in oder % Inhibition bei $c=1 \mu\text{M}$ angegeben.

Messung der μ -Bindung

Die Rezeptoraffinität zum humanen μ -Opiatrezeptor wurde in einem homogenen Ansatz in Mikrotiterplatten bestimmt. Hierzu wurden Verdünnungsreihen des jeweils zu prüfenden substituierten spirocyclischen Cyclohexan-Derivates mit einer Rezeptormembranpräparation (15-40 μg Protein pro 250 μl Inkubationsansatz) von CHO-K1-Zellen, welche den humanen μ -Opiatrezeptor exprimieren (RB-HOM-Rezeptormembran-Präparation der Firma NEN, Zaventem, Belgien) in Gegenwart von 1 nmol/l des radioaktiven Liganden [^3H]-Naloxon (NET719, Firma NEN, Zaventem, Belgien) sowie von 1 mg WGA-SPA-Beads (Wheat germ agglutinin SPA Beads der Firma Amersham/Pharmacia, Freiburg, Deutschland) in einem Gesamtvolumen von 250 μl für 90 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Als Inkubationspuffer wurde 50 mmol/l Tris-HCl supplementiert mit 0,05 Gew.-% Natriumazid und mit 0,06 Gew.-% bovinem Serumalbumin verwendet. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurde zusätzlich 25 $\mu\text{mol/l}$ Naloxon zugegeben. Nach Beendigung der neunzigminütigen Inkubationszeit wurden die Mikrotiterplatten für 20 Minuten bei 1000 g abzentrifugiert und die Radioaktivität in einem β -Counter (Microbeta-Trilux, Firma PerkinElmer Wallac, Freiburg, Deutschland) vermessen. Es wurde die prozentuale Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner Bindung zum humanen μ -Opiatrezeptor bei einer Konzentration der Prüfsubstanzen von 1 $\mu\text{mol/l}$ bestimmt und als prozentuale Hemmung (%Hemmung) der spezifischen Bindung angegeben. Teilweise wurden ausgehend von der prozentualen Verdrängung durch unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Verbindungen der allgemeinen Formel I IC_{50} Hemmkonzentrationen berechnet, die eine 50-prozentige Verdrängung des radioaktiven Liganden bewirken.

Durch Umrechnung mittels der Cheng-Prusoff-Beziehung wurden Ki-Werte für die Prüfsubstanzen erhalten.

Analgesieprüfung im Tail-Flick-Test an der Maus

- 5 Die Mäuse wurden jeweils einzeln in einen Testkäfig gesetzt und die Schwanzbasis dem fokussierten Wärmestrahle einer elektrischen Lampe (Tail-flick-Typ 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess) ausgesetzt. Die Lampenintensität wurde so eingestellt, daß die Zeit vom Einschalten der Lampe bis zum plötzlichen Wegzucken des Schwanzes (Schmerzlatenz) bei unbehandelten Mäusen 3 bis 5 Sekunden betrug. Vor der
- 10 Applikation der Lösungen enthaltend die erfindungsgemäße Verbindung bzw. der jeweiligen Vergleichslösungen wurden die Mäuse innerhalb von fünf Minuten zweimal vorgetestet und der Mittelwert dieser Messungen als Vortestmittelwert berechnet.
- 15 Die Lösungen der erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Formel I sowie die Vergleichslösungen wurden dann intravenös appliziert. Die Schmerzmessung wurde jeweils 10, 20, 40 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation durchgeführt. Die analgetische Wirkung wurde als Zunahme der Schmerzlatenz (% des maximal möglichen antinociceptiven Effektes) nach der folgenden Formel
- 20 bestimmt:

$$[(T_1 - T_0) / (T_2 - T_0)] \times 100$$

- Hierbei ist die Zeit T_0 die Latenzzeit vor der Applikation, die Zeit T_1 die Latenzzeit
- 25 nach der Applikation der Wirkstoffkombination und die Zeit T_2 die maximale Expositionsdauer (12 Sekunden).

Tabelle 1:

Beispiel Nr.	ORL1 Ki [nM] oder % Hemmung [1 µM]	µ Ki [nM] oder % Hemmung [1 µM]	Tail Flick (Maus, i.v.) ED ₅₀ [mg/kg] oder %Hemmung (Dosis [mg/kg])
-----------------	--	---	--

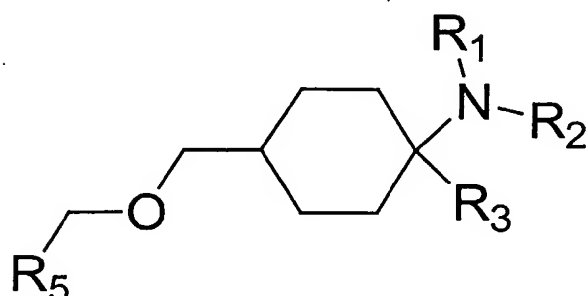
1	26	4,7	87
2	370	78 %	96
3	21	8,9	
4	250	40	

Beispiel 5:**Parenterale Lösung eines erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats**

1 g eines der erfindungsgemäßen 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate, hier Beispielverbindung 1, wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von wasserfreier Glukose für Injektionszwecke auf isotone Bedingungen eingestellt.

Patentansprüche

1. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate der allgemeinen Formel I,



, worin

R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenen Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

wobei R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl-, oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; oder über C₁₋₃-Alkyl gebundenen Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet;

R³ für C₁₋₈-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl, jeweils gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert; Aryl, Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, verzweigte

oder unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C₁₋₄-Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl, C₃₋₈-Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

5 R⁵ für C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; -CH₂R¹², -CH₂-CH₂R¹², -CH₂-CH₂-CH₂R¹² steht

wobei R¹²

10 C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer reinen Stereoisomeren, insbesondere Enantiomeren oder Diastereomeren, oder in Form von
15 Mischungen der Stereoisomeren, insbesondere der Enantiomeren oder Diastereomeren, in einem beliebigen Mischungsverhältnis;
in Form ihrer Säuren oder ihrer Basen oder in Form ihrer Salze, insbesondere der physiologisch verträglichen Salze oder Salze physiologisch verträglicher
20 Säuren oder Kationen; oder in Form ihrer Solvate, insbesondere der Hydrate.

2. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

25 R¹ und R² unabhängig voneinander für H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen;

oder die Reste R¹ und R² zusammen einen Ring bilden und
30 CH₂CH₂OCH₂CH₂, CH₂CH₂NR⁶CH₂CH₂ oder (CH₂)₃₋₆ bedeuten,

wobei R⁶ H; C₁₋₈-Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, bedeutet,

vorzugsweise

5 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für H; C_{1-4} -Alkyl, gesättigt oder ungesättigt, verzweigt oder unverzweigt, einfach oder mehrfach substituiert oder unsubstituiert, stehen; wobei R^1 und R^2 nicht beide H sein dürfen,

10 oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_{4-5}$ bedeuten,

insbesondere

15 R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Methyl oder Ethyl stehen oder die Reste R^1 und R^2 zusammen einen Ring bilden und $(CH_2)_5$ bedeuten.

3. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 unabhängig voneinander für CH_3 oder H stehen, wobei R^1 und R^2 nicht gleichzeitig H bedeuten.

20 4. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-3, dadurch gekennzeichnet, dass

25 R^3 für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte oder ungesättigte, unverzweigte, substituierte oder unsubstituierte C_{1-2} -Alkyl-Gruppe gebundenen Aryl, C_{3-8} -Cycloalkyl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

30 vorzugsweise

R^3 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl,

jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₂-Alkyl-Gruppe gebundenen C₅₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Anthracenyl, Thiophenyl, Benzothiophenyl, Pyridyl, Furyl, Benzofuranyl, Benzodioxolanyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Pyrrolyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

R³ Phenyl, Furyl, Thiophenyl, Naphthyl, Benzyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl oder Benzothiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert; über eine gesättigte, unverzweigte C₁₋₂-Alkyl-Gruppe gebundenen Phenyl, Furyl oder Thiophenyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

5. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R³ für Phenyl, Thiophenyl, Pyridyl oder Benzyl, jeweils substituiert oder unsubstituiert, steht, besonders bevorzugt für Phenyl.

6. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R⁵ für C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht;

vorzugsweise

R⁵ Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder

Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Phthalazinyl oder Chinazolinyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

R^5 Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

7. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass

R^5 für $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$ steht,

vorzugsweise

R^5 $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{R}^{12}$ bedeutet,

insbesondere

R^5 $-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ bedeutet, wobei

R^{12} für C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl oder Heteroaryl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, steht.

8. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass

R^{12} Cyclobutyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl,

Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, Fluorenyl, Fluoranthenyl, Benzothiazolyl, Benzotriazolyl oder Benzo[1,2,5]thiazolyl oder 1,2-Dihydroacenaphtenyl, Pyridinyl, Furanyl, Benzofuranyl, Pyrazolinonyl, Oxopyrazolinonyl, Dioxolanyl, Adamantyl, Pyrimidinyl, Chinoliny, Isochinoliny, Phthalazinyl oder Chinazoliny, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet;

insbesondere

R¹² Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Anthracenyl, Indolyl, Naphthyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Indanyl, Benzodioxanyl, Benzodioxolanyl, Acenaphthyl, Carbazolyl, Phenyl, Thiophenyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl, jeweils unsubstituiert oder einfach oder mehrfach substituiert, bedeutet.

9. 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivate gemäß einem der Ansprüche 1-8 aus der Gruppe

(4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer

(4-Benzyloxymethyl-1-phenylcyclohexyl)dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer

[4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, unpolareres Diastereoisomer

[4-(4-Fluorbenzyloxymethyl)-1-phenylcyclohexyl]dimethylamin Hydrochlorid, polareres Diastereoisomer,

gegebenenfalls auch in Form ihrer Mischungen.

10. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 sowie gegebenenfalls geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe und/oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

11. Verwendung eines 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung

von Schmerz, insbesondere von akutem, viszeralem, neuropathischem oder chronischem Schmerz.

- 5 12. Verwendung eines 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angstzuständen, von Stress und mit Stress verbundenen Syndromen, Depressionen, Epilepsie, Alzheimer Erkrankung, seniler Demenz, allgemeinen kognitiven Dysfunktionen, Lern- und Gedächtnis-Störungen (als Nootropikum), Entzugerscheinungen, Alkohol- und/oder Drogen- und/oder Medikamenten-
10 mißbrauch und/oder -abhängigkeit, sexuellen Dysfunktionen, kardiovaskulären Erkrankungen, Hypotension, Hypertension, Tinnitus, Pruritus, Migräne, Schwerhörigkeit, mangelnder Darmmotilität, gestörter Nahrungsaufnahme, Anorexie, Fettsucht, lokomotorischen Störungen, Diarrhoe, Kachexie, Harninkontinenz bzw. als Muskelrelaxanz, Antikonvulsivum oder Anesthetikum
15 bzw. zur Coadministration bei Behandlung mit einem opioiden Analgetikum oder mit einem Anesthetikum, zur Diurese oder Antinatriurese, Anxiolyse, zur Modulation der Bewegungsaktivität, zur Modulation der Neurotransmitter-Ausschüttung und Behandlung damit verbundener neurodegenerativer Erkrankungen, zur Behandlung von Entzugerscheinungen und/oder zur
20 Reduzierung des Suchtpotentials von Opioiden.
13. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass 4-Aminocyclohexancarbaldehyd-Derivate mit einem Reduktionsmittel,
25 beispielsweise Natriumborhydrid, reduziert werden und darauf folgend mit einem Alkylierungsmittel R^5CH_2X in Gegenwart von Base, beispielsweise Kalium-tert-butanolat, umgesetzt werden.
14. Verfahren zur Herstellung von 4-Hydroxymethyl-1-Aryl-Cyclohexylamin-Derivaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass 4-Aminocyclohexancarbaldehyd-Derivate unter Zugabe eines Reduktionsmittels, beispielsweise Natriumborhydrid, zu den entsprechenden Alkoholen reduziert, und die Alkohole darauf folgend mit Trimethylchlorsilan, Hexamethyldisilazan
30

sowie anschließend einem Aldehyd R^5CHO unter Zugabe von Trimethylsilyltriflat und Triethylsilan reaktiv verethert werden.

- 5 15. Verfahren zur Herstellung von 4-Aminocyclohexancarbaldehyd-Derivaten gemäß einem der Ansprüche 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass 4-Aminocyclohexanon-Derivate mit Methoxytriphosphoniumchlorid und einer Base, beispielsweise Natriumhydrid, und anschließend mit wäßriger Säure, beispielsweise HCl, umgesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/12312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C217/52 C07C213/06 C07C221/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 115 589 A (LEDNICER DANIEL) 19 September 1978 (1978-09-19) abstract; claim 1 -----	1-12
A	WO 99/36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ; KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER PHA) 22 July 1999 (1999-07-22) abstract; claim 1 page 59 - page 60; examples 1-9,42; table -----	1-12
A	PAQUETTE, LEO A. ET AL.: TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 22, 1993, pages 3523-3526, XP002273512 Seite 3524, Schema I, Reaktion a -----	15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004

Date of mailing of the international search report

25/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krische, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/12312

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4115589	A	19-09-1978	US 4143156 A	06-03-1979
WO 9936421	A	22-07-1999	AT 219772 T	15-07-2002
			AU 1679099 A	02-08-1999
			BG 104670 A	31-05-2001
			BR 9907104 A	24-10-2000
			CA 2317462 A1	22-07-1999
			CN 1288464 T	21-03-2001
			DE 69901934 D1	01-08-2002
			DE 69901934 T2	07-11-2002
			DK 1049689 T3	22-07-2002
			EP 1049689 A1	08-11-2000
			ES 2175925 T3	16-11-2002
			WO 9936421 A1	22-07-1999
			JP 3342478 B2	11-11-2002
			JP 2002509148 T	26-03-2002
			NO 20003671 A	18-09-2000
			PL 342046 A1	21-05-2001
			PT 1049689 T	30-09-2002
			TR 200002090 T2	21-11-2000
			US 6423725 B1	23-07-2002
			ZA 9900314 A	18-07-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/12312

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C217/52 C07C213/06 C07C221/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 115 589 A (LEDNICER DANIEL) 19. September 1978 (1978-09-19) Zusammenfassung; Anspruch 1 -----	1-12
A	WO 99/36421 A (YAMAGISHI TATSUYA ; KONDO HIROSHI (JP); OHASHI YORIKO (JP); PFIZER PHA) 22. Juli 1999 (1999-07-22) Zusammenfassung; Anspruch 1 Seite 59 - Seite 60; Beispiele 1-9,42; Tabelle -----	1-12
A	PAQUETTE, LEO A. ET AL.: TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 34, Nr. 22, 1993, Seiten 3523-3526, XP002273512 Seite 3524, Schema I, Reaktion a -----	15

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Krische, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/12312

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4115589	A	19-09-1978	US	4143156 A	06-03-1979
WO 9936421	A	22-07-1999	AT	219772 T	15-07-2002
			AU	1679099 A	02-08-1999
			BG	104670 A	31-05-2001
			BR	9907104 A	24-10-2000
			CA	2317462 A1	22-07-1999
			CN	1288464 T	21-03-2001
			DE	69901934 D1	01-08-2002
			DE	69901934 T2	07-11-2002
			DK	1049689 T3	22-07-2002
			EP	1049689 A1	08-11-2000
			ES	2175925 T3	16-11-2002
			WO	9936421 A1	22-07-1999
			JP	3342478 B2	11-11-2002
			JP	2002509148 T	26-03-2002
			NO	20003671 A	18-09-2000
			PL	342046 A1	21-05-2001
			PT	1049689 T	30-09-2002
			TR	200002090 T2	21-11-2000
			US	6423725 B1	23-07-2002
			ZA	9900314 A	18-07-2000